

PARTICULARITĂȚILE MORFOLOGICE LA PACIENȚII DECEDAȚI DE GRIPA A/H1N1

Parnov Mihail – asistent universitar,

Zota Ieremia – profesor universitar., d.h.ș.m., membru corespondent al AŞM,

Munteanu Andrei – asistent universitar,

Catedra Morfopatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: *mishka_crut@yahoo.com*, tel: +373069356156

Rezumat

A fost efectuată analiza a 22 de autopsii a pacienților decedați de gripa A/H1N1 în Spitalul Clinic Republican și Spitalul Clinic Municipal “Sf. Treime” din Chișinău. S-au determinat modificări esențiale în trahee și plămâni. În plămâni era prezent tabloul leziunii alveolare difuze în stadiile exsudativă și proliferativă. Adicional, s-au detectat semne de șoc toxico-infecțios condiționat de viremie, semnificative fiind modificările pronunțate în creier, rinichi, ficat, splină, suprarenale. Bronhopneumonie bacteriană s-a depistat în 50% din cazuri.

Cuvinte-cheie: gripa, leziune alveolară difuză

Summary. Morphological features in patients who died from influenza A/H1N1

Twenty-two autopsy cases of patients who died from A/H1N1 influenza in Republican Clinical Hospital and Municipal Clinical Hospital “Sf. Treime” from Chișinău were analyzed. Major changes were found to develop in the trachea and lungs. The lungs showed the pattern of exudative and proliferative stages of diffuse alveolar lesion. In addition, the signs of viremia-associated infectious-toxic shock, as suggested by pronounced changes in the brain, kidneys, liver, spleen and adrenals were revealed. Bacterial bronchopneumonia was detected in 50% of cases.

Key words: influenza, diffuse alveolar lesion

Резюме. Морфологические особенности у пациентов умерших от гриппа A/H1N1

Был проведен анализ 22 вскрытий пациентов умерших от гриппа A/H1N1 в Республиканской Клинической Больницы и Городской Муниципальной Больницы “Sf. Treime” из Кишинева. Были выявлены значительные изменения в трахеи и бронхах. В легких присутствовала картина диффузного альвеолярного повреждения в экссудативной и пролиферативной стадиях. Кроме того, были обнаружены признаки инфекционно-токсического шока связанного с вiremией и с проявлением выраженных изменений в головном мозге, почках, печени, селезенки, надпочечников. Бактериальная бронхопневмония была обнаружена в 50% случаев.

Ключевые слова: грипп, диффузное альвеолярное повреждение

Introducere. Infecția gripală, provocând epidemii anuale și grave pandemii cu intervale de 25-35 de ani, rămâne o problemă economică pentru toate statele lumii. În aprilie 2009 în rezultatul recombinației genomice a virusului uman, aviar și porcine a apărut un produs genetic nou – tulpină înalt patogenă A/H1N1 «swine flu», cu proprietăți mult mai agresive decât gripa sezonieră obișnuită [6]. Laboratoarele din Mexic, SUA, Canada au confirmat diagnoza unei noi infecții gripale. Structura genetică a agentului patogen este

reprezentată de genele gripei “porcine” care afectează porcii din America de Nord, gripei „porcine” care afectează porcinele din Europa și Asia, gripei „aviare” și gripei sezoniere umane. Acest fapt a permis de a-l denumi, virus cvadri recombinat [6]. Virusul gripal (Myxovirus influenzae) aparține familiei Orthomyxoviridae. Are o formă sferică, cu diametrul de 80-120 nm, conține un lanț unic negativ ARN compus din 8 fragmente care codifică 11 proteine virale. Din punct de vedere epidemic importanță au două subti-

puri ale virusului gripal A-H3N2, H1N1 și virusul gripal de tip B [7]. Virusul de tip nou A/H1N1 deține o activitate imunogenă scăzută. Rolul-cheie în patogenia virusului îl dețin hemaglutinina, neuraminidaza, proteinele M2, NS-1, PB1-F2. Infecția se răspândește pe cale aerogenă. Datorită ciclului infecțios scăzut (6-8 ore) la pătrunderea unei particule virale în căile respiratorii deja peste 8 ore numărul descendenților infecțioși atinge 10^3 , iar peste 24h - 10^{27} .

Multiplicarea virusului are loc în celulele epitelului bronhiolar și alveolar, în endoteliul capilarelor, ceea ce duce la viremie primară. Reproducerea virusului în celulele epiteliale ale bronhiolilor este însoțită de necroza lor și eliberarea agentului patogen, care populează epiteliul bronhiilor și al traheii. Virusul gripal exercită o acțiune citotoxică asupra epitelului bronhiilor și a traheii, provoacă necroza și descuamarea lui. Dereglarea integrității barierei epiteliale a bronhiilor și a traheii determină apariția viremiei secundare, asigurându-i virusului posibilitatea de a-și manifesta proprietățile vasoparalitice și inhibarea sistemelor de protecție ale organismului. Acțiunea vasoparalitică și imunodepresantă a virusului gripal condiționează asocierea infecției secundare. Primele date despre letalitatea în urma gripei A/H1N1 au apărut la 31 august 2009 în America de Nord: din 116046 de bolnavi au decedat 2234 (1,9%) [2]. În lume la data respectivă au fost înregistrate 277607 de bolnavi, dintre care au decedat 3205 (1,2%) [2]. În Spania din 32 de bolnavi au decedat 8 (25%). În Mexic letalitatea a constituit 2,7% [4], în Canada - 0,6%. Majoritatea cazurilor de deces (75-95%) s-au urmărit în primele 28 zile de la debutul maladiei [5]. În același timp 75% din bolnavi cu forma gravă de gripă pandemică necesitau terapie intensivă și ventilare artificială a plămânilor.

Anatomia patologică a gripei în pandemiile anterioare a fost descrisă destul de detaliat [9]. Întrucât virușii gripei „spaniole” și celei „porcine” sunt parțial similari între ei, prezintă interes studierea comparativă a anatomiei patologice a gripei în pandemiile anilor 1918-1920 și anului 2009. După opinia lui I.F. Pojarisskii [8], care a descris 188 de autopsii cu termenele de la a 7-a până la a 15-a zi de la începutul maladiei, modificările morfopatologice în gripa „spaniolă” erau uniforme și includeau hiperemie acută pronunțată, hemoragie pulmonară de tipul infarctelor hemoragice, pneumonii lobare și lobulare, bronșită și alveolită acută focală, edem pulmonar sever. La descrierea anatomiei patologice a gripei „porcine” la decedații din Brazilia, modificările cele mai pronunțate s-au detectat la fel în plămâni, sub formă de leziune alveolară difuză, bronșiolită necrotică și hemoragie pulmonară manifestă [3].

Studierea anatomiei patologice a plămânilor și altor organe la decedații de gripa A/H1N1 în perioada noiembrie 2009 – martie 2013 în Spitalul Clinic Republican și Spitalul Clinic Municipal “Sf. Treime” din Chișinău.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 22 de decedați la care intravital a fost efectuată investigație virusologică. După metoda PCR s-a identificat ARN virusului A/H1N1 în probele nazofaringiene, în 4 cazuri s-a confirmat prezența virusului după metoda PCR în țesutul pulmonar la autopsie. Lotul studiat a fost constituit din 17 femei (1 însărcinată și 3 lăuze la debutul bolii) și 5 bărbați cu vârsta cuprinsă între 19-65 ani (vârsta medie a reprezentat 41,8 ani, la bărbați - 46,6 ani, la femei - 38,1 ani). Durata medie de la debut până la internare a constituit 2 zile, de la debut până la deces și de la internare până la deces a fost de 11,6 și 9,5 zile respectiv. După analiza protocoalelor necropsiilor au fost fixate prezența bolilor de fond, concomitente și celor asociate.

S-au detectat modificări macroscopice ale organelor interne. În 19 cazuri s-au identificat modificări microscopice în plămâni, creier, suprarenale, rinichi, splină. Preparatele histologice au fost colorate cu hematoxilină și eozină. Evaluarea metamorfozei microscopice în plămâni s-a efectuat după schema propusă de T. Mauad și coaut [3]. S-a determinat prezența membranelor hialine în alveole, fibrină intraalveolară, țesut de granulație, eritrocite și siderofage, inflamație și edem interstițial, acțiunea citotoxică a virusului asupra celulelor epitelului alveolar, prezența infarctelor hemoragice, microtrombi în ramurile venelor și arterelor pulmonare, neutrofile și macrofage în lumenul și perețele alveolar, metaplazia epidermoidă a epitelului bronhiilor, bronhiolilor și alveolelor, descuamarea epitelului bronhiolar și alveolar.

Clinic la toți bolnavii s-a marcat o evoluție severă a maladiei: febră până la 38-40°C, care nu ceda pe parcursul a 3 zile și mai mult, tuse uscată neproductivă, spută cu sânge (în 6 cazuri sputa avea caracter purulent), tensiune arterială scăzută, somnolență, uneori letargie, tulburări de conștiință, scăderea diurezei, amețeală, fatigabilitate, algii musculare și articulare. În analiza sangvină s-a determinat anemie, leucopenie, limfocitopenie și trombocitopenie. În toate cazurile a fost necesară ventilația mecanică în primele 24 ore de internare. Radiologic în toate cazurile s-au observat opacități alveolare bilaterale confluențe până la opacități întinse subtotale sau totale.

Macroscopic la toți decedații s-a detectat edem laringian, traheobronșită hemoragică cu grad diferit de severitate, edem cerebral. În două cazuri s-au identificat hemoragii prin diapedeză în substanța cerebrală. Hemoragii în pleura viscerală și parietală

s-au depistat în 50% din cazuri, în suprarenale - 30%, peritoneu - 10%, epicard - 8%, eroziuni gastrice şi duodenale s-au urmărit în 70% din cazuri, 80% din modificările macroscopice a organelor interne au fost evaluate ca şoc toxico-infecţios. Într-un caz a avut loc pancreonecroză hemoragică. Plămânii în toate observaţiile au fost cu volum şi greutate sporită, consistenţă dur-elastică, pe secţiune în dependenţă de durata bolii au fost hiperemiaţi cu focare roşii-întunecate care alternează cu cele surii-albicioase, sau deopotrivă pe fundalul unei hiperemii severe se identificau hemoragii subpleurale şi infarcte cu prezenţa în vase a trombilor albi şi roşii. La decedaţii în ziua 20-25 de la începutul îmbolnăvirii, plămânii pe secţiune aveau un aspect alb-suriu cu hiperemie subpleurală focală. La ¼ din decedaţi a avut loc hiperplazia splinei, în toate cazurile s-au identificat rinichi de şoc cu hiperemia accentuată a piramidelor.

Maladiile (stările) de fond, concomitente şi asociate sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Frecvenţa maladiilor (stărilor) de fond, concomitente şi asociate

Maladii (stări)	Frecvenţa / cazuri
Obezitate gr. II-IV	7
Sarcină/lăuzie	4
Boală hipertensivă	5
Diabet zaharat tip II	1
Pancreatită cronică	6
Hepatită cronică	4
Glomerulonefrită cronică	1

În urma analizei microscopice în creier s-a detectat hiperemia vaselor şi a tunicilor moi, în două cazuri cu edem perivascular şi pericelular pronunţat, în 3 cazuri hemoragii în corticosuprarenale. În splină s-a observat epuizarea zonelor T şi B cu reducerea foliculilor limfoizi, la un defunct s-au urmărit hemoragii multiple în pancreas, la altul – hepatită acută cu necroză centrolobulară. În rinichi era prezentă hiperemie accentuată a vaselor mici inclusiv celor glomerulare, în 3 cazuri - necroza tubilor renali contorţi.

Modificările microscopice ale ţesutului pulmonar sunt prezentate în tabelul 2.

În regiunea traheii şi bronhiilor de calibru mare s-a determinat descuamarea şi necroza focală a epitelului cu o reacţie leucocitară moderată, în tunica proprie a mucoasei şi în stratul submucos - un număr mare de vase hiperemiate, dilatate de tipul angioma-tozei, în 4 cazuri – hemoragii în tunica proprie a mucoasei, necroză parţială a membranei bazale. A fost caracteristică prezenţa membranelor hialine pe pereţii alveolelor, prezenţa fibrinei în lumenul alveolelor,

inflamaţiei interstiţiale şi edemului intraalveolar, microtrombi în ramurile arterelor şi venelor pulmonare, celule metaplaziate a epitelului alveolar cu incluziuni eozinofile (posibil, virale).

Tabelul 2

Frecvenţa modificărilor microscopice în ţesutul pulmonar

Modificări în ţesutul pulmonar	Frecvenţa %
Membrane hialine	90
Fibrină în alveole	40
Eritrocite în alveole	85
Siderofage în alveole	30
Edem intraalveolar	80
Inflamaţie interstiţială	50
Ţesut de granulaţie	10
Infarct pulmonar	10
Microtrombi arteriali	40
Microtrombi venoşi	12
Neutrofile în bronhii/bronhiolae/alveole (bronhopneumonie)	50
Descuamarea epitelului traheii/necroză/hemoragie	80
Metaplazia epidermoidă a epitelului bronhiilor	20
Descuamarea epitelului bronhiilor	60
Metaplazia epidermoidă a epitelului alveolar	5
Descuamarea epitelului alveolar	15
Macrofage în alveole	30

Modificările date au fost prezente la decedaţii în perioada de până la a 16-a zi de la debutul maladiei, ele se caracterizează prin faza exsudativă (precoce) a leziunii alveolare difuze. La cei decedaţi în zilele 16-20 de la debutul bolii pe lângă prezenţa unui număr moderat de membrane hialine şi edemului intraalveolar sărac, s-a observat o cantitate sporită de fibrină, siderofage unici, ţesut de granulaţie cu concreştere în peretele bronhiolar şi în lumenul alveolar, focare de metaplazie pavimentoasă a epitelului alveolar, bronhiolar şi bronhial. În 11 cazuri (50%) s-au determinat focare de bronhopneumonie (acumularea de leucocite polimorfonucleare în lumenul şi peretele bronşic, bronhiolar şi alveolar), din ei 6 cu abcedare.

Rezultate. Modificările macro- şi microscopice în plămâni şi organele interne sunt asemănătoare cu modificările în pandemiile gripei anilor 1918-1920, 1933-1935, 1946-1947, 1977-1978, şi anume: traheobronşita necrotico-hemoragică, leziune alveolară difuză, hemoragii intraalveolare, descuamarea epitelului bronşic, bronhiolar şi alveolar, inclusiv afectarea altor organe, necroze centrolobulare hepatice, necroza epitelului tubilor renali contorţi.

În materialul studiat se determină ambele faze ale dezvoltării leziunii alveolare difuze. La decedații în perioada de până la a 16-a zi de la debutul maladiei a avut loc faza exsudativă, iar la cei decedați în zilele 16-20 de la debutul bolii prevaleta faza proliferativă a leziunii alveolare difuze, cu organizarea fibrinei, apariția țesutului de granulație în alveole și bronhiole, cu asocierea metaplasiei pavimentoase a epitelului alveolar și bronhiolar.

După rezultatele observațiilor prezentate s-ar presupune o viremie cu afectarea nu numai a organelor respiratorii, dar și a altor organe și sisteme, care a dus la dezvoltarea șocului toxico-infecțios, importantă manifestare a căruia a devenit leziunea alveolară difuză. De asemenea e posibil ca leziunea alveolară difuză în asociere cu acțiunea citotoxică a virusului asupra epitelului traheii, bronhiilor, alveolelor, endoteliul vaselor sangvine ar fi veriga principală în patogeniza acestei afecțiuni virale, cu dezvoltarea ulterioară a șocului în rezultatul decentralizării circulației, sechestrării sîngelui în patul microcirculator, instalarea sindromului de coagulare diseminată intravasculară.

Discuții. După opinia noastră la decedații de gripa A/H1N1 a avut loc viremia cu afectarea tuturor organelor și sistemelor, care se realizează în formă de sindrom de coagulare diseminată intravasculară (combinarea hiper- și hipocoagulării), care conduce pînă la urmă la insuficiența poliorganică, veriga principală a căreia fiind insuficiența respiratorie acută. La pacienții cu obezitate de grad înalt asocierea afectării pulmonare în urma gripei „porcine”, în care se dezvoltă hipoventilație alveolară, agravează esențial evoluția leziunii alveolare difuze. De aceea obezitatea la acești bolnavi este necesar de considerat ca o maladie de fond gravă.

Este important de menționat că pentru gripa A/H1N1 nu este caracteristică asocierea componentului bacterian, chiar și în termeni tardivi de evoluție a bolii, ce corespunde cu datele lui G. Dominquez-Cherit și coaut. [1], care au depistat pneumonie bacteriană numai în 4 din 24 de decedați, iar J. Rello și coaut. [5] au depistat-o la 1 din 8 defuncți. Probabil, aceasta e legat de administrarea terapiei antibacteriale la o parte din bolnavi, la fel acest fenomen poate să fie indus de proprietățile virusului dat. În pandemiile virale anterioare frecvența coinfecției bacteriene a constituit 21-40%, în materialul nostru prezența bronhopne-

umoniei bacteriene s-a identificat în 50% de cazuri, dintre care la 6 decedați perioada medie de la debutul maladiei pînă la deces a constituit 24 zile.

Concluzii

În evoluția gravă a gripei A/H1N1 se determină tabloul leziunii alveolare difuze în asociere cu șocul toxico-infecțios, în prezența viremiei, fără asocierea florei bacteriene secundare pe parcursul primelor 20 zile de la debutul bolii. Aceste observații ne permit să menționăm că pentru virusul A/H1N1 este caracteristică pneumonia virală. Pneumonia viruso-bacteriană în studiul efectuat a constituit 50%, dintre care la jumătate perioada de la debutul maladiei pînă la deces a fost de peste 20 de zile. Este posibil că evoluția atât de gravă a acestei infecții virale este condiționată de asocierea patologiilor (stărilor) de fond și asociate: obezitatea de grad avansat cu hipoventilație alveolară, hipertensiunea arterială și sarcina.

Bibliografie

1. Dominquez-Cherit G., Lapinsky S. E., Macias A. E. et al. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *J. A. M. A.*, 2009; 302(17): 1880-1887.
2. World Health Organization. *Global Alert and Response (GAR) — pandemic (H1N1)*. 2009: <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en>.
3. Mauad T., Hajjar L. A., Callegari G. de S. et al. *Lung pathology in fatal novel human influenza a (h1n1) infection*. ARJCCM Articles in Press. Published on October 29, 2009: 2-5.
4. Michaelis M., Doerr H. W., Cinatl J. Jr. *Med. Microbiol. Immunol.*, 2009; (198): 175-183.
5. Rello J., Rodriguez A., Ibanez P. et al. *Crit. Care.*, 2009; 13: 147-148.
6. Киселев О. И., Ершов Ф. И., Сологуб Т. В., Романцов М. Г. *Грипп как типичная эмерджентная инфекция (вирусологическое, клинко-эпидемиологические особенности, вопросы терапии и профилактики): Пособие для врачей.*, - СПб., 2009; с. 44.
7. Литвинова О. М., Смородинцева Е. А., Деева Э. Г. и др. *Эпид. и вакцинопрофилактика.*, 2001; 1: с. 150.
8. Пожарийский И. Ф. *Об анатомических изменениях при «испанском гриппе»*. Эпидемический сборник. Работы научной комиссии по изучению инфекционных болезней при Ростовском эвакуационном пункте. — Ростов-на-Дону, 1921; 32.
9. Цинзерлинг А. В. *Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза.*, Рук. А.В.Цинзерлинг, 1993; с. 363.